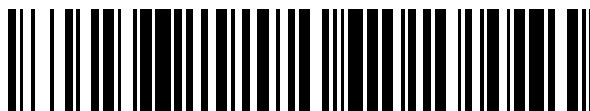


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 599**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09795224 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2310363**

54 Título: **Formulación oral anticáncer**

30 Prioridad:

11.07.2008 US 171515

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2013

73 Titular/es:

**NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
(100.0%)
35 Keyan Road Miaoli County
Zhunan Town 350, TW**

72 Inventor/es:

**YEH, TENGGUANG;
CHEN, CHIUNG-TONG y
CHAO, YU-SHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 426 599 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación oral anticáncer

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud de Estados Unidos Número de Serie 12/171.515 presentada el 11 de julio de 2008.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer es una importante causa de muerte en los países desarrollados. A pesar de los continuos avances en el diagnóstico y regímenes de tratamiento, la mayor parte de los métodos de tratamiento existentes tienen efectos secundarios indeseables y una eficacia limitada. El tratamiento del cáncer se complica por la variedad de mecanismos implicados en la formación y metástasis de los tumores. Muchos de ellos no son bien conocidos todavía. La quimioterapia es una opción importante para el tratamiento de primera línea en cánceres tales como la leucemia y para un tratamiento de segunda línea en cánceres tales como los tumores sólidos refractarios.

15 Los fármacos anticáncer más habituales son compuestos químicos de moléculas pequeñas, que deben ser administrados a los pacientes mediante una perfusión parenteral. Se han documentado complicaciones clínicas con las administraciones parenterales y por ello son esenciales cuidados y costes extra de hospitalización. Los esfuerzos recientes en el descubrimiento de fármacos anticáncer se han enfocado en encontrar una composición oral que contenga agentes anticáncer activos. Se han descubierto recientemente como potentes agentes anticáncer la N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida y sus análogos, como se describe en la patente de Estados Unidos No. 6.903.104.

Compendio de la invención

20 Esta invención se basa parcialmente en el descubrimiento de que una formulación oral que contiene N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida mejora de forma inesperada la biodisponibilidad oral del compuesto.

25 En un aspecto, esta invención ofrece una formulación anticáncer, que contiene d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000 succinato ("TPGS"), 2-(2-etoxietoxi)etanol ("Transcutol"); y una cantidad eficaz de N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida

La formulación se administra oralmente.

30 El compuesto descrito aquí incluye el propio compuesto, así como sus sales, sus solvatos, y sus profármacos, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (p.ej., amino) de un compuesto. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, mesilato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato, y acetato. Asimismo, una sal se puede formar también entre un catión y un grupo cargado negativamente (p.ej., carboxilato) de un compuesto. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos incluyen también aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que después de administración a un sujeto, son capaces de proporcionar los compuestos activos descritos aquí (véase Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs"). En adición, los compuestos que tienen centros asimétricos, se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereoisómeros individuales, y mezclas diastereoisómeras.

40 En la formulación de esta invención, el TPGS es el 10-80 % (p.ej., 70-80 %) en peso y el Transcutol es el 20-60 % (p.ej., 20-30 %) en peso. La formulación puede incluir además polietilenglicol ("PEG") que tiene un peso molecular que varía de 300 a 6000 (p.ej., de 400 a 1000). Un ejemplo del PEG utilizado para la práctica de esta invención es PEG 400. En la formulación acabada de describir, el PEG puede ser el 10-80 % (p.ej., 30-70 % o 40-65 %) en peso, el TPGS puede ser el 10-80 % (p.ej., 10-50 % o 15-40 %) en peso, y el Transcutol puede ser el 10-60 % (p.ej., 10-30 % o 15-25 %) en peso. La formulación de esta invención se puede encapsular en una cápsula (p.ej., una cápsula de cubierta blanda o dura). La cápsula se puede formar de uno o más polímeros, tales como colágeno, gelatina, goma arábica, y polietileno. La formulación de esta invención puede estar libre de glicéridos (p.ej., triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos), ácidos grasos, y ésteres de ácidos grasos (p.ej., ésteres de ácidos grasos de hidroxialcanos o de dihidroxialcanos) y sus derivados. El compuesto de la formulación según la invención es N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida.

55 En la formulación de esta invención, el compuesto es el ingrediente activo. El TPGS, el Transcutol, o el PEG descritos antes, como un vehículo farmacéutico aceptable, es un ingrediente sustancialmente inactivo de la formulación de esta invención. La formulación puede estar en forma líquida a temperatura ambiente. La formulación puede estar también en la forma de un semi-sólido, p.ej., una pasta, o un sólido húmedo a temperatura ambiente.

Por ejemplo, la formulación líquida descrita antes se puede mezclar también con un excipiente o vehículo sólido, tal como polvo de polivinilpirrolidona, preferiblemente con un peso molecular de aproximadamente 2500 a aproximadamente 50.000 (p.ej., povidona, PVP-K30), que se utiliza como un absorbente para reducir la probabilidad de que la formulación líquida se salga de la cápsula. El peso molecular de un polímero descrito aquí es el peso molecular medio en número o el peso molecular medio en peso, dependiendo de los diferentes métodos de determinación bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el PEG 400 comercialmente disponible tiene un peso molecular medio en peso de 400.

En la formulación de esta invención, se pueden añadir otros ingredientes convencionales, p.ej., anti-oxidantes tales como d-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, butil-hidroxi-anisol (BHA), butil-hidroxi-tolueno (BHT), y plastificantes tales como propilenglicol.

En otro aspecto, esta invención ofrece la formulación reivindicada para uso en un método para tratar el cáncer mediante la administración oral a un sujeto de una cantidad eficaz de la formulación descrita antes. Los ejemplos del cáncer incluyen, pero no se limitan a leucemia humana, sarcoma, osteosarcoma, linfoma, melanoma, cáncer de ovarios, de piel, cáncer testicular, gástrico, pancreático, renal, de mama, de próstata, colorectal, de cabeza y cuello, de cerebro, esofágico, de vejiga, córticosuprarrenal, de pulmón, bronquial, endometrial, cérvicouterino o cáncer hepático, o cáncer de sitio primario desconocido. El cáncer puede ser también un cáncer de un fenotipo de resistencia a fármacos cuyas células cancerosas expresan P-glucoproteína (MDR), proteínas asociadas a resistencia a multifármacos (MRP), proteínas asociadas a resistencia en el cáncer de pulmón (LRP), proteínas de resistencia en el cáncer de mama (BCRP) u otras proteínas asociadas con resistencia a fármacos anticáncer.

También dentro del alcance de esta invención están el uso de la formulación descrita antes para administración por vía oral para tratar el cáncer y el uso de la formulación descrita antes para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

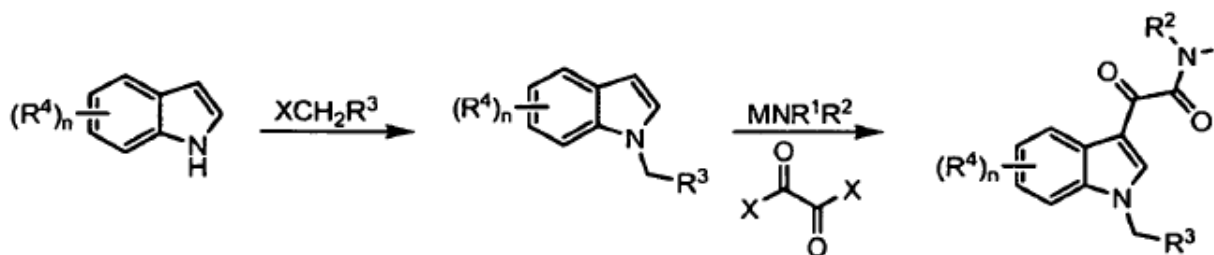
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en la descripción que sigue. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

El compuesto utilizado para la práctica de esta invención se puede sintetizar por métodos convencionales. En general, los compuestos de las fórmulas descritos aquí se obtienen convenientemente mediante métodos estándar de la química orgánica, incluyendo los métodos ilustrados en los esquemas y en los ejemplos (p.ej., Ejemplo 1) de esta memoria.

Como pueden apreciar los expertos, los esquemas de síntesis de esta memoria no pretenden constituir una lista exhaustiva de todos los medios por los que se pueden sintetizar los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Otros métodos serán evidentes para los expertos normales en la técnica. Adicionalmente, las diferentes etapas sintéticas descritas antes se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos aquí son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que están descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Grupos in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995); y posteriores ediciones de los mismos.

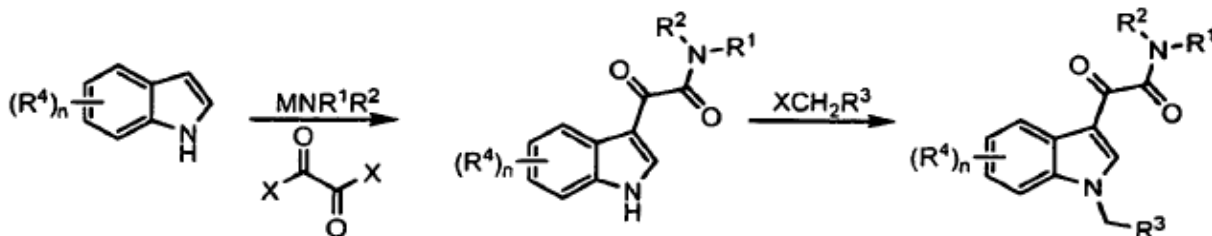
Como un ejemplo, el compuesto utilizado para la práctica de esta invención se prepara según el esquema sintético que se muestra a continuación. Las variables y grupos de las fórmulas químicas estructurales en los métodos que siguen se definen como se representan aquí para cualquiera de las fórmulas, incluyendo el compuesto reivindicado.



Se hace reaccionar una solución del material de partida compuesto indoliilo, en un disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, isopropanol, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o tolueno) con una base (p.ej., hidruro de sodio, hidróxido de potasio, o *terc*-butóxido de potasio) y un compuesto de la fórmula XCH_2R^3 (en la que X es un grupo saliente). Se hace reaccionar el intermedio resultante con un derivado oxalilo y una amina de la fórmula

MNR¹R² (en la que M es H o un catión metálico, p.ej., K, Li, Na), para dar los compuestos de las fórmulas representadas aquí. Los compuestos o intermedios deseados se pueden aislar y purificar utilizando técnicas sintéticas estándar o se pueden hacer reaccionar adicionalmente (esto es, "síntesis de recipiente único") sin aislamiento ni purificación.

- 5 Alternativamente, el compuesto utilizado para la práctica de esta invención se prepara según el siguiente esquema sintético mostrado a continuación:



- 10 Se disuelve el material de partida indolilo, en un disolvente (p.ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, o diclorometano) y se hace reaccionar con un derivado de oxalilo (p.ej., cloruro de oxalilo) y una amina de la fórmula MNR¹R² (en la que M es H o un catión metálico, p.ej., K, Li, Na). El compuesto intermedio se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XCH₂R³ (en la que X es un grupo saliente) para dar los compuestos de las fórmulas representadas aquí. Los compuestos o intermedios deseados se pueden aislar (y opcionalmente purificar) o se pueden hacer reaccionar adicionalmente (esto es, "síntesis de recipiente único" sin aislamiento ni purificación).

- 15 El compuesto sintetizado de este modo se puede purificar adicionalmente por cromatografía en columna rápida, por cromatografía de líquidos de alta resolución, por cristalización, o por cualquier otro método adecuado.

- 20 Para preparar la formulación de esta invención, se pueden mezclar simplemente el compuesto reivindicado, el TPGS, el Transcutol, y opcionalmente el PEG en la proporción deseada en cualquier secuencia. Por ejemplo, se puede mezclar una cantidad predeterminada del compuesto con Transcutol y opcionalmente con PEG a una concentración predeterminada, y añadir después el TPGS. La mezcla se puede conseguir mediante sacudida, agitación, o movimientos circulares y se controla para reconstituir el ingrediente o ingredientes activos (p.ej., el compuesto de la fórmula I) en el ingrediente o ingredientes inactivos (p.ej., TPGS, Transcutol, y PEG). La formulación se puede preparar a temperatura ambiente o se puede calentar a una temperatura entre 40 y 80 °C para facilitar el proceso de mezclado. En cualquier etapa de la preparación, se puede aplicar esterilización, p.ej., mediante un autoclave.

- 25 La formulación de esta invención puede contener además uno o más excipientes sólidos para minimizar la salida de la mezcla líquida desde la cápsula. Los excipientes sólidos pueden ser incluidos en la formulación en cualquier etapa de su preparación. La concentración adecuada de un excipiente sólido en la formulación para conferir el efecto deseado, como es reconocido por los expertos en la técnica, se puede ensayar utilizando métodos convencionales.

- 30 La formulación de esta invención, cuando se administra oralmente a un sujeto que lo necesite, está preferiblemente encapsulada en una cápsula (p.ej., una cápsula de cubierta blanda o dura). La cápsula se puede formar de un material que es bien conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, material colágeno porcino, material colágeno bovino, gelatina (p.ej., gelatina porcina), goma arábica, pectina, poli(etileno-co-anhídrido maleico), poli(vinilmetiléter-co-anhídrido maleico), carragenano, y agar-agar.

- 35 Se puede emplear la formulación de esta invención para tratar el cáncer administrando oralmente a un sujeto que necesite el tratamiento una cantidad eficaz de la formulación.

Como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la administración de una cantidad eficaz de la formulación a un sujeto, que tiene cáncer, un síntoma del cáncer, una enfermedad o trastorno secundario al cáncer, o una predisposición hacia el cáncer, con el fin de curar, aliviar, mitigar, remediar, o mejorar el cáncer, el síntoma del cáncer, la enfermedad o trastorno secundario al cáncer, o la predisposición hacia el cáncer.

- 40 El término "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la fórmula I en la formulación o una cantidad de la formulación que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (esto es, medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (esto es el sujeto da una indicación de un efecto o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito antes puede variar desde aproximadamente 0,1 mg/Kg hasta aproximadamente 500 mg/Kg de peso corporal al día, alternativamente desde aproximadamente 1 mg/Kg hasta aproximadamente 50 mg/Kg de peso corporal al día.

La formulación de esta invención se puede administrar de 1 a 6 veces al día (p.ej., a 0,1 mg-100 mg/dosis). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una forma

farmacéutica individual puede variar dependiendo del hospedante tratado. Una formulación típica de esta invención contendrá de 0,5 % a 20 % de un compuesto activo (p/p).

Ejemplo 1 Síntesis de N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida ("BPR0C261")

- 5 Una solución de indol (1,17 g, 10 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota a una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (1,34 g, 12 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió gota a gota 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (1,32 g, 10 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano. Se dejó en reposo la solución durante 4 horas y después se añadieron 10 mL de cloruro de amonio saturado con agitación. Se extrajo la mezcla tres veces con un total de 60 mL de éter, se secó la fase orgánica utilizando sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío y se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice. El eluyente utilizado fue una mezcla de n-hexano y acetato de etilo en la proporción 8:1 (v/v). Rendimiento: 1,61 g, 76 %.

- 15 Una solución de 5-(1H-1-indolilmetil)-3-metilisoxazol (212 mg, 1,0 mmol) en 10 mL de éter dietílico, se añadió a cloruro de oxalilo (254 mg, 2,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas y después se evaporó el disolvente de la reacción. Se disolvió el residuo en 5 mL de tetrahidrofurano y después se añadieron gota a gota 3-metil-5-isotiazolamina (114 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (1 mL) en 10 mL de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla durante 10 horas y después se añadió NaOH 1 N (4 mL) al matraz de reacción gota a gota. Se extrajo la mezcla tres veces con un total de 60 mL de tetrahidrofurano, se secó la fase orgánica utilizando sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío. Se cristalizó el residuo en metanol. Rendimiento: 0,27 g, 71 %.

20 NMR: 10,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

MS (M+1): 381,1.

Ejemplo 2: Preparación de una formulación de BPR0C261 en TPGS, Transcutol, y PEG

- 25 En primer lugar se disolvió BPR0C261 (5 mg) en Transcutol (99 mg). Después se añadió PEG 400 (330 mg) a la solución. Se calentó TPGS (105 mg) a 60-70 °C hasta que se fundió. Se añadió entonces el TPGS fundido a la solución de Transcutol/PEG con agitación constante para formar una solución homogénea. Se agitó después la solución a 40 °C hasta que se convirtió en una solución límpida.

Ejemplo 3: Solubilidad de BPR0C261 en diferentes vehículos

- 30 Se evaluó la solubilidad de BPR0C261 en diferentes vehículos o mezclas de vehículos del fármaco. La solubilidad se define como la cantidad máxima de un compuesto disuelta en un vehículo o mezcla de vehículos a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1 que sigue.

Tabla 1

	Vehículo o mezcla de vehículos	Solubilidad (mg/mL)
1	Agua bidestilada ("DDW")	$\sim 1,2 \times 10^{-4}$
2	DMSO ^a	~ 5
3	DMSO (20 % ^b), Tween 80 (10 %), y DDW (70 %)	<5
4	Etanol (3 %), Glicerol (2 %), PEG 400 (70 %), PG (20 %), y Transcutol (5 %)	$\sim 10-30$
5	Glicerol (5 %) y PEG 400 (95 %)	$\sim 10-30$
6	TPGS (20 %) y PEG 400 (80 %)	$\sim 10-30$
7	Transcutol (10 %) y PEG 400 (90 %)	$\sim 10-30$
8	DMSO (10 %), PEG 400 (80 %), y propilenglicol (10 %)	$\sim 10-30$
9	Transcutol (10 %), Cremophor EL (20 %), y PEG 400 (70 %)	$\sim 10-30$
10	TPGS (20 %), Transcutol (20 %), y PEG 400 (60 %)	~ 50
11	TPGS (40 %), Transcutol (20 %), y PEG 400 (40 %)	~ 50
12	TPGS (75 %) y Transcutol (25 %)	~ 50

	Vehículo o mezcla de vehículos	Solubilidad (mg/mL)
13	DMSO (5 %), Cremophor EL (25 %), y DDW (70 %)	<5
14	Metilcelulosa (1 %), Tween 80 (2 %), PEG 400 (10 %), y DDW (87 %)	<1
^a dimetilsulfóxido ^b todos los porcentajes listados en esta tabla fueron calculados basándose en una proporción del volumen inicial de cada componente individual del vehículo a la suma de volúmenes iniciales de todos los componentes.		

Ejemplo 4: Biodisponibilidad oral de BPR0C261

Se evaluó la biodisponibilidad oral de BPR0C261 comparando los perfiles farmacocinéticos ("PK") obtenidos de BPR0C261 administrado oralmente ("po") en diferentes formulaciones orales descritas aquí, con el perfil PK obtenido de BPR0C261 administrado intravenosamente ("IV").

- 5 Una formulación intravenosa de BPR0C261 (vehículo: 5 % de DMSO, 25 % de Cremophor EL, y 70 % de agua, v/v/v) se administró intravenosamente mediante una inyección en embolada a un grupo de tres ratones, a cada uno por la vía de la vena caudal, en una dosis única de 2 mg/Kg de peso corporal. Se tomó una muestra de sangre (0,15 mL) en diferentes puntos (pre-administración, 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h después de la administración) de cada animal mediante punción cardíaca y se conservó en hielo (0-5 °C).
- 10 Se administró oralmente una formulación oral de BPR0C261 (esto es, la formulación acabada de describir que contiene DMSO, Cremophor EL, y agua, o una formulación que contiene TPGS, Transcutol, y opcionalmente PEG 400), en diferentes dosis a grupos de tres ratones mediante una sonda gástrica. Se tomó una muestra de sangre (0,15 mL) en diferentes puntos (pre-administración, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h después de la administración) de cada animal mediante punción cardíaca y se conservó en hielo (0-5 °C).
- 15 Se separó el plasma de la muestra de sangre por centrifugación a 15.000 g durante 15 min a 4 °C. Se conservó entonces el plasma separado en un congelador (-20 °C). Todas las muestras de plasma se analizaron en cuanto a la concentración de BPR0C261 mediante el tándem de HPLC- espectrometría de masas.

- 20 Los datos de la concentración plasmática de BPR0C261 se utilizaron para obtener el perfil PK para la administración IV o po, esto es, una curva de la concentración plasmática frente al tiempo. Se calculó después el área bajo la curva ("AUC"). Se determinó la biodisponibilidad oral (F %) comparando el área bajo la curva normalizada a la dosis para la formulación oral ("AUC_{po}/dosis_{po}") con la de la formulación intravenosa ("AUC_{IV}/dosis_{IV}"), esto es,

$$F \% = \frac{[AUC_{po}/dosis_{po}]}{[AUC_{IV}/dosis_{IV}]}$$

- 25 Se determinó que la biodisponibilidad oral de BPR0C261 en la formulación que contiene 5 % de DMSO, 25 % de Cremophor EL, y 70 % de agua (v/v/v) era 18 % en el ratón. De forma inesperada, se determinó que la biodisponibilidad oral de BPR0C261 en las formulaciones que contienen TPGS, Transcutol, y opcionalmente PEG 400, estaba en un intervalo de 25 % a 80 %.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:
10-80 % en peso de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000 succinato ("TPGS");
20-60 % en peso de 2-(2-etoxietoxi)etanol ("Transcutol"); y
- 5 N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-[1-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida;
en donde la formulación es para ser administrada oralmente.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el TPGS es el 70-80 % en peso y el Transcutol es el 20-30 % en peso.
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación está encapsulada en una cápsula.
- 10 4. La formulación de la reivindicación 3, en donde la cápsula está formada de al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en material colágeno porcino, material colágeno bovino, gelatina, goma arábica, pectina, poli(etileno-co-anhídrido maleico), poli(vinilmetiléter-co-anhídrido maleico), carragenano, y agar-agar.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación está libre de glicéridos, ácidos grasos, y ésteres de ácidos grasos.
- 15 6. La formulación de la reivindicación 5, en donde el TPGS es el 10-80 % en peso y el Transcutol es el 20-60 % en peso.
7. La formulación de la reivindicación 6, en donde el TPGS es el 70-80 % en peso y el Transcutol es el 20-30 % en peso.
- 20 8. La formulación de la reivindicación 1 o 5, que comprende además polietilenglicol ("PEG") que tiene un peso molecular que varía de 300 a 6000.
9. La formulación de la reivindicación 8, en donde el polietilenglicol ("PEG") tiene un peso molecular que varía de 400 a 1000.
10. La formulación de la reivindicación 8, en donde el PEG es el 10-80 % en peso, el TPGS es el 10-80 % en peso, y el Transcutol es el 10-60 % en peso.
- 25 11. La formulación de la reivindicación 10, en donde el PEG es el 40-65 % en peso, el TPGS es el 15-40 % en peso, y el Transcutol es el 15-25 % en peso.
12. La formulación de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento del cáncer, mediante administración oral a un sujeto.